

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.15.042

幽门螺杆菌感染与儿童哮喘发病的关系及对免疫功能的影响

刘 钢 李萍萍 李然然 梁秀玲 杨晓雯[△]

(泰山医学院附属医院儿科 山东 泰安 271000)

摘要 目的:探讨幽门螺杆菌(Hp)感染与儿童哮喘发病的关系以及对免疫功能的影响。**方法:**随机选取2013年1月~2016年4月我院收治的哮喘儿童95例,定义为哮喘组,同时选择来我院做儿保的健康儿童100例定义为对照组,测定两组患儿Hp感染情况;采集哮喘组儿童的静脉血,对比Hp阳性哮喘患儿与Hp阴性哮喘患儿外周血T淋巴细胞亚群辅助性T细胞1(Th1)、辅助性T细胞2(Th2)、Th1/Th2、辅助性T细胞17(Th17)、调节性T细胞(Treg)、Th17/Treg分布情况和血清细胞因子白细胞介素1-β(IL1-β)、白细胞介素-2(IL-2)、γ干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-25(IL-25)含量。**结果:**哮喘组儿童Hp阳性率为36.84%,显著高于对照组的16.00%(P<0.05);哮喘组发作期儿童Hp阳性率为54.10%,显著高于哮喘组缓解期儿童的5.88%(P<0.05);Hp阳性哮喘患儿的Th1细胞、Th1/Th2比例显著低于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05),Th2细胞、Th17细胞、Th17/Treg比例均显著高于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05);Hp阳性哮喘患儿IL1-β、IL-4、IL-5、IL-17、IL-25含量显著高于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05),IL-2、IFN-γ含量显著低于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05)。**结论:**哮喘儿童Hp感染率高于健康儿童,随着病情的进展,Hp阳性率升高,Hp感染能够显著造成患儿免疫系统功能紊乱,导致哮喘发生或加重,临床应给予重视。

关键词:幽门螺杆菌;哮喘;儿童;免疫

中图分类号:R562.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)15-2961-04

Relationship between *Helicobacter Pylori* Infection and Asthma in Children and Its Effect on Immune Function

LIU Gang, LI Ping-ping, LI Ran-ran, LIANG Xiu-ling, YANG Xiao-wen[△]

(Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Taishan Medical University, Tai'an, Shandong, 271000, China)

ABSTRACT Objective: To explore the relationship between *Helicobacter pylori* (Hp) infection and asthma in children and its effect on immune function. **Methods:** 95 children with asthma were randomly selected in our hospital from January 2013 to April 2016, defined as asthma group, and 100 healthy children were chose at the same time, defined as control group, then the status of Hp infection in two groups were tested. Venous blood of asthma group were collected, and compared the distribution situation of peripheral blood T lymphocyte subsets T helper cell 1 (Th1), T helper cell 2 (Th2), Th1/Th2, T helper cell 17 (Th17), Regulatory cells (Treg), Th17/Treg and the serum cytokine content of interleukin 1-β(IL1-β), interleukin-2(IL-2) and Interferon-γ(IFN-γ), interleukin-4(IL-4), interleukin-5(IL-5), interleukin-17(IL-17), interleukin-25(IL-25) in children with Hp positive and Hp negative. **Results:** Hp infection rate was 36.84% in asthma group, which was higher than 16.00% in control group (P<0.05); The Hp positive rate was 54.10% in asthma group at attacking period, which was higher than 5.88% in asthma group at remission period(P<0.05). Th1 cells, Th1/Th2 ratio of Hp positive asthma children were significantly lower than Hp negative asthma children (P<0.05), while the Th2 cells, Th17 cells, Th17/Treg ratio were significantly higher than Hp negative asthma children (P<0.05). Contents of IL1-β, IL-4, IL-5, IL-17, IL-25 of Hp positive asthma children were significantly higher than Hp negative asthma children(P<0.05), contents of and IL-2, IFN-γ were significantly lower than Hp negative asthma children (P<0.05). **Conclusion:** Hp infection rate of children with asthma is higher than healthy children, and the Hp positive rate increase alone with the asthma progression, Hp infection can cause immune system dysfunction significantly, which lead to the occurrence or aggravate asthma,so attention should be paid in clinical work.

Key words: *Helicobacter pylori*; Asthma; Children; Immune

Chinese Library Classification(CLC): R562.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)15-2961-04

前言

作者简介:刘钢(1972-),男,本科,主治医师,从事儿科呼吸、免疫、消化方面的研究,E-mail:tyfyw@163.com

[△] 通讯作者:杨晓雯(1962-),女,本科,主任医师,从事儿科呼吸、消化、保健方面的研究

(收稿日期:2017-01-22 接受日期:2017-02-18)

儿童哮喘是一种慢性气道炎症反应导致的疾病,在儿科临床中属于常见疾病^[1,2],最主要的表现为可逆的气道通气受限,可出现气短、喘息、胸闷等症状。儿童哮喘具有一定的异质性,其发病机制非常复杂^[3],近年一些研究认为幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)感染不仅对消化道具有致病作用,其还与哮喘的发生具有关联, Hp 在人体内生长繁殖产生的脂蛋白、脂

多糖、肽聚糖、鞭毛蛋白等大分子物质能够与被感染机体的一些识别受体结合,从而对机体的免疫系统产生影响^[4],至于这种影响是抑制儿童哮喘发生还是促使儿童哮喘发生,不同的研究显示出大相径庭的结果,杨敏^[6]等的研究认为,Hp感染与儿童哮喘发病及复发具有负相关,童鹏等^[7]的研究认为Hp能够通过影响患儿免疫功能,使得免疫功能紊乱而造成哮喘的发作。为了进一步分析Hp感染与儿童哮喘发病的关系和对免疫功能的影响,本文进行了如下研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2013年1月~2016年4月我院收治的哮喘儿童95例定义为哮喘组,纳入标准:均符合儿童哮喘诊断^[8],年龄介于5~15岁;进行Hp测定前一个月内未使用阿莫西林等抗生素类药物;无肝肾等其他脏器的疾病;身体生长发育正常,与年龄相符。排除标准:近1月内使用过免疫抑制剂;直系亲属Hp检查≥++;有哮喘以外的疾病引起咳嗽、胸闷、气促者;肝肾等脏器检查异常者。其中男童48例,女童47例,年龄5~14岁,平均(10.23±3.41)岁,体质指数(BMI)18~25 kg/m²,平均(21.87±3.21)kg/m²,哮喘组中发作期61例,缓解期34例。同期选择来我院做儿保的健康儿童100例定义为对照组,其中男童50例,女童50例,年龄5~14岁,平均(10.37±3.38)岁,BMI 18~25kg/m²,平均(21.99±2.90)kg/m²。两组儿童在性别、年龄、BMI基础资料方面无统计学差异(P>0.05),具有可比性。

1.2 诊断及分期标准

儿童哮喘诊断^[8]:(1)患儿有明显的喘息、胸闷、气促等症,可有或无接触物理、化学刺激等变应原;(2)患儿听诊可闻及双肺弥散性或散在性哮鸣音,呼吸相延长;(3)利用支气管舒张剂进行诊断性治疗具有显著疗效。儿童哮喘分期:(1)发作期。患儿突然发生胸闷、气促、喘息等症状,或进行肺功能检查表现为第一秒最大呼气量和呼气峰流速显著下降,部分患儿可伴有低氧血症。(2)缓解期。患儿胸闷、喘息、气促症状消失,第一秒最大呼气量和呼气峰流速达到或超过正常值80%,此种状态维持超过4周。

1.3 方法

1.3.1 Hp测定 以14C-尿素呼气试验(14C-UBT)进行,于空

腹状态下口服14C胶囊(深圳市中核海得威生物科技有限公司),静坐25 min后以Hp检测仪(武汉华兴澳医疗器械有限公司)进行呼气试验测定14C含量。14C-UBT=待测样本dpm-本底dpm/2 dpm/(mmol.CO₂),14C-UBT≤100 dpm(mmol.CO₂)判断为Hp(-),200≥14C-UBT>100 dpm(mmol.CO₂)即诊断为Hp感染阳性(+),500≥14C-UBT>200 dpm(mmol.CO₂)为(++),14C-UBT>500 dpm(mmol.CO₂)为(+++),将(+)、(++、(+++)均认为是Hp感染阳性。

1.3.2 外周血T淋巴细胞群分离 抽取哮喘组患儿空腹静脉血3 mL,滴加淋巴细胞分离液(北京索莱宝科技有限公司),严格按照操作说明书进行密度梯度离心,离心完成抽取悬浮的单个核细胞,将抽取细胞转移进流式细胞反应管,分别以不同荧光标记的白细胞介素17(IL-17)、白细胞介素4(IL-4)、转录因子Foxp3(Foxp3)、γ干扰素(IFN-γ)、细胞分化抗原25(CD25)、细胞分化抗原4(CD4)、细胞分化抗原3(CD3)单克隆抗体(均由北京索莱宝科技有限公司提供),进行孵育后用流式细胞仪测定辅助性T细胞1(Th1)、辅助性T细胞2(Th2)、辅助性T细胞17(Th17)、调节性T细胞(Treg)含量。

1.3.3 血清中细胞因子含量测定 抽取哮喘组患儿空腹静脉血3 mL,混入凝血剂后以3000 r/min离心5 min,吸取血清进行双抗体夹心酶联免疫吸附实验(ELISA),检测白细胞介素1-β(IL1-β)、白细胞介素2(IL-2)、γ干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-25(IL-25)含量,试剂盒均由研域(上海)化学试剂有限公司提供,全部操作均由2年以上工作经验的临床检验技师严格按照说明书进行。

1.4 统计学处理

使用SPSS 17.0统计软件进行统计分析,计数资料采用χ²检验,计量资料采用t检验进行统计学处理,以P<0.05认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 哮喘组与对照组儿童Hp感染情况

哮喘组儿童Hp阳性率显著高于对照组(P<0.05)。哮喘组发作期儿童Hp阳性率显著高于哮喘组缓解期儿童(P<0.05)。见表1。

表1 各组Hp感染情况
Table 1 The status of Hp infection in each group

Groups	n	Hp positive(n)	Hp positive rate(%)	χ ²	P
Control group	100	16	16.00	10.957	0.000
Asthma group	95	35	36.84		
Attacking period	61	33	54.10	21.145	0.000
Remission period	34	2	5.88		

2.2 Hp对哮喘患儿外周血T细胞亚群的影响

Hp阳性哮喘患儿外周血中的Th1细胞、Th1/Th2比例显著低于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05),而Th2细胞、Th17细胞、Th17/Treg比例均显著高于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05),而Treg细胞含量无统计学差异(P>0.05)。见表2。

2.3 Hp对哮喘患儿血清细胞因子水平的影响

Hp阳性哮喘患儿血清IL1-β、IL-4、IL-5、IL-17、IL-25含量显著高于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05),而IL-2、IFN-γ含量显著低于Hp阴性哮喘患儿(P<0.05)。见表3。

表 2 Hp 阳性哮喘患儿与 Hp 阴性哮喘患儿外周血 T 细胞亚群分布情况

Table 2 Distribution situation of peripheral blood T lymphocyte subsets in asthma children with Hp positive and Hp negative

Groups	n	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2	Th17(%)	Treg(%)	Th17/Treg
Hp positive	35	11.25± 1.47	3.21± 0.67	2.95± 0.35	8.84± 0.99	2.10± 0.24	4.27± 0.52
Hp negative	60	14.98± 1.81	2.73± 0.72	3.28± 0.62	6.03± 0.69	2.55± 0.31	2.52± 0.38
t	-	10.354	3.308	2.887	16.257	1.387	18.852
P	-	0.000	0.002	0.014	0.000	0.157	0.000

表 3 Hp 阳性哮喘患儿与 Hp 阴性哮喘患儿血清细胞因子水平情况

Table 3 Serum cytokine content in asthma children with Hp positive and Hp negative

Groups	n	IL1-β(ng/mL)	IL-2(ng/mL)	IFN-γ (ng/mL)	IL-4(ng/mL)	IL-5(ng/mL)	IL-17(ng/mL)	IL-25(ng/mL)
Hp positive	35	2.19± 0.73	19.38± 3.99	13.92± 8.06	50.36± 10.28	90.27± 13.64	80.47± 21.03	48.52± 4.97
Hp negative	60	1.86± 0.77	25.81± 8.07	19.87± 7.34	35.21± 5.01	62.14± 9.55	69.44± 13.60	19.33± 3.07
t		2.053	4.403	3.675	9.643	11.788	3.105	35.423
P		0.045	0.000	0.001	0.000	0.000	0.003	0.000

3 讨论

近年来儿童哮喘的发病有增加的趋势^[9,10],严重影响儿童的身体健康和生长发育。哮喘的病理特点为气道黏膜内炎症细胞浸润,合成释放大量炎症介质,引起气道黏膜内炎症,患儿主要表现为胸闷、气促、喘息、咳嗽等,并可伴有气道分泌物增加等。近年研究发现 Hp 不仅能对胃黏膜造成损害,并通过导 IL-1、IL-8、INF-α,引起炎症反应导致胃溃疡,其还可能通过对机体炎症反应的诱导作用,造成气道平滑肌发生病理改变而与哮喘的发病相关^[11-13],本组研究结果也显示,哮喘组儿童的 Hp 感染率显著高于对照组。与上述研究结果相似,说明 Hp 感染与儿童哮喘有关。

Hp 能够通过病原相关分子与机体的模式识别受体相结合,从而引起机体病理改变^[14]。研究显示,Hp 可以识别并结合机体的 Toll 样受体,从而对富含该受体的巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞造成刺激,介导异常的炎症反应,启动免疫应答过程,该过程能够对机体 T 淋巴细胞亚群中的 Th1、Th2、Th17、Treg 细胞的含量、比例以及功能造成影响,从而改变这些细胞所分泌的细胞因子含量^[15]。对 T 淋巴细胞亚群的影响主要表现为 Th1 型免疫反应受到抑制,Th2、Th17、Treg 细胞的免疫反应得到促进^[16],本组研究结果也显示,Hp 感染阳性的哮喘儿其外周血 Th1 细胞、Th1/Th2 比例显著低于 Hp 阴性哮喘患儿,而 Th2 细胞、Th17 细胞、Th17/Treg 比例均显著高于 Hp 阴性哮喘患儿,与文献相研究结果具有一致性^[15]。Th1 与 Th2 比例失去平衡被认为是哮喘发生的重要原因,Th2 主要诱导体液免疫,这种体液免疫能够有效地诱导嗜酸性粒细胞和肥大细胞增加,而肥大细胞被认为是哮喘发生的主要病理细胞,能促进 IgE 的合成。而 Th1 主要是诱导细胞免疫,并能够抑制 Th2 细胞的功能,因此当 Th1/Th2 比例失去平衡,Th2 增多时,Th2 介导的体液免疫过程会明显增强,合成 IgE 增加,使得支气管平滑肌痉挛,诱导哮喘发生。研究显示^[17],Th17 和 Treg 细胞被认为是一对具有相互抑制功能作用的 T 淋巴细胞亚群,Th17 通过合成 IL-17 和 IL-25,从而促进气道的炎症反应,促进哮喘发生,而

Treg 具有抑制 Th17 细胞活化的作用,当 Th17/Treg 比例增大时,机体的免疫应答反应向着 Th17 功能增加的方向发展,从而有利于哮喘的发生。同时,本组研究对血清细胞因子的研究结果为 Hp 阳性哮喘患儿血清 IL1-β、IL-4、IL-5、IL-17、IL-25 含量显著高于 Hp 阴性哮喘患儿,IL-2、IFN-γ 含量显著低于 Hp 阴性哮喘患儿。IL-2、IFN-γ 主要是由 Th1 细胞分泌,IL-4、IL-5 主要是由 Th2 细胞分泌,IL-17、IL-25 主要是由 Th17 细胞分泌,IL1-β 主要是单核-巨噬细胞分泌,IL-2、IFN-γ 主要诱导细胞杀伤作用,对于气道发生哮喘不具有明显介导性^[18,19],IL-4、IL-5 正如上述 Th2 细胞介导的免疫功能一样具有明显促进 IgE 合成的作用,从而对哮喘发生具有介导促进作用,IL-17、IL-25 能够活化树突状细胞,参与促进气道炎症反应,能够促使哮喘发生,IL1-β 能够协同刺激 T 细胞和抗原递呈细胞活化,促进 B 细胞增殖并促进分泌 IgE 抗体^[20,21],促使哮喘发生。因此,本组研究对于 Hp 阳性哮喘患儿和阴性哮喘患儿的外周血 T 淋巴细胞亚群检测以及血清细胞因子含量检测具有一致性,这也能对哮喘发作期儿童的 Hp 阳性率高于哮喘缓解期儿童 Hp 阳性率作出机制方面的论证,进一步说明 Hp 感染的哮喘患儿机体免疫系统紊乱情况更为严重。

综上所述,Hp 感染的儿童可能更容易发生哮喘,并且儿童哮喘患者当中,Hp 阳性的患儿其免疫系统紊乱程度更为严重。

参考文献(References)

- [1] 全国儿科哮喘协作组,中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所.第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J].中华儿科杂志,2013,51(10): 729-735
The National Cooperative Group on Childhood Asthma, Institute of Environmental Health and Related Prod. Third nationwide survey of childhood asthma in urban areas of China[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2013, 51(10): 729-735
- [2] Medsker BH, Brew BK, Forno E, et al. Maternal depressive symptoms, maternal asthma, and asthma in school-aged children[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 118(1): 55-60.e1
- [3] Santos N, Bugalho de Almeida A, Covas A, et al. Trends of asthma hospitalization and hospital mortality in mainland Portugal [J]. Eur

- Ann Allergy Clin Immunol, 2016, 48(6): 237-241
- [4] 黄叶妮,刘丽.幽门螺杆菌感染的治疗进展[J].现代生物医学进展, 2012, 12(17): 3397-3400
Huang Ye-ni, Liu Li. Research Advances of Treatment on *Helicobacter Pylori* Infectious Disease [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12(17): 3397-3400
- [5] Mandelcawaj A, Moulin F, Menager C, et al. Underestimation of influenza viral infection in childhood asthma exacerbations[J]. J Pediatr, 2010, 157(3): 505-506
- [6] 杨敏,陈艳萍.幽门螺杆菌感染与儿童支气管哮喘发病的相关性研究[J].胃肠病学和肝病学杂志, 2014, 23(6): 712-714
Yang Min, Chen Yan-ping. Association between *Helicobacter pylori* infection and bronchial asthma in children[J]. Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014, 23(6): 712-714
- [7] 童鹏,王林中.哮喘患儿幽门螺杆菌感染情况筛查及其与病情的相关性研究[J].海南医学院学报, 2016, 22(3): 276-279, 283
Tong Peng, Wang Lin-zhong. Correlation of *Helicobacter pylori* infection with disease severity in children with asthma [J]. Journal of Hainan Medical University, 2016, 22(3): 276-279, 283
- [8] Jones CC, Becker EA, Catrambone CD, et al. A guideline-based approach to asthma management [J]. Nurs Clin North Am, 2013, 48(1): 35-45
- [9] Hamzavi Abedi Y, Perkins AM, Morales MB. Childhood obesity in pediatric patients with difficult-to-control asthma in a tertiary pediatric subspecialty clinic[J]. Allergy Asthma Proc, 2017, 38(1): 63-69
- [10] Newhouse N, Martin A, Jawad S, et al. Randomised feasibility study of a novel experience-based internet intervention to support self-management in chronic asthma[J]. BMJ Open, 2016, 6(12): e013401
- [11] Karimi A, Fakhimi-Derakhshan K, Imanzadeh F, et al. *Helicobacter pylori* infection and pediatric asthma[J]. Iran J Microbiol, 2013, 5(2): 132-135
- [12] Pedullà M, Perrone L, Fierro V, et al. Could be a link between non atopic asthma and HP infection?[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(1 Suppl): S49-S52
- [13] Zevit N, Balicer RD, Cohen HA, et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* and pediatric asthma in a high-prevalence population[J]. Helicobacter, 2012, 17(1): 30-35
- [14] Khamechian T, Movahedian AH, Ebrahimi Eskandari G, et al. Evaluation of the Correlation Between Childhood Asthma and *Helicobacter pylori* in Kashan[J]. Jundishapur J Microbiol, 2015, 8(6): e17842
- [15] 薛华,李满祥,谢新明,等.CRP、TNF- α 、PCT 及 T 淋巴细胞亚群在急性哮喘发作期中的价值[J].中国实验诊断学,2015,19(9):1508-1509
Xue Hua, Li Man-xiang, Xie Xin-ming, et al. The value of CRP, TNF- α , PCT and T lymphocyte subsets in acute asthmatic attack[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 19(9): 1508-1509
- [16] 徐畅,饶花平,金世杰,等.哮喘患儿过敏原及 T 淋巴细胞亚群分析[J].中国医师杂志, 2015, 17(7): 1078-1079
Xu Chang, Rao Hua-ping, Jin Shi-jie, et al. Analysis of allergen and T lymphocyte subsets in children with asthma [J]. Journal of Chinese Physician, 2015, 17(7): 1078-1079
- [17] Chang SS, Hu HY. No inverse relationship between *Helicobacter pylori* infection and adult asthma with peptic ulcer disease [J]. Hepato-gastroenterology, 2014, 61(130): 529-534
- [18] 高志刚,袁永红,詹建华,等.沙丁胺醇气雾剂联合硫酸镁对小儿哮喘 IL-2、IL-4、IL-5、IFN- γ 及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中国生化药物杂志, 2015, 35(8): 110-112, 115
Gao Zhi-gang, Yuan Yong-hong, Zhan Jian-hua, et al. Effect of salbutamol aerosol combined with magnesium sulfate on IL-2, IL-4, IL-5, IFN- γ and T lymphocyte subsets in pediatric asthma patients [J]. Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics, 2015, 35(8): 110-112, 115
- [19] Casciano J, Krishnan JA, Small MB, et al. Value of peripheral blood eosinophil markers to predict severity of asthma[J]. BMC Pulm Med, 2016, 16(1): 109
- [20] Zhou X, Wu J, Zhang G. Association between *Helicobacter pylori* and asthma: a meta-analysis[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2013, 25(4): 460-468
- [21] 李建木,李琼林.支气管哮喘患儿血清免疫球蛋白 E 及 T 淋巴细胞亚群的动态变化[J].海南医学院学报, 2015, 21(3): 313-315
Li Jian-mu, Li Qiong-lin. Dynamic changes i serum immunoglobulin E and T lymphocytes in children with bronchial asthma[J]. Journal of Hainan Medical University, 2015, 21(3): 313-315

(上接第 2980 页)

- [40] Harkin LF, Gerrelli D, Gold DDC, et al. Distinct expression patterns for type II topoisomerases IIA and IIB in the early foetal human telencephalon[J]. J Anat, 2016, 228(3): 452-463
- [41] Yang F, Chen Y, Duan W, et al. SH-7, a new synthesized shikonin derivative, exerting its potent antitumor activities as a topoisomerase inhibitor[J]. Int J Cancer, 2006, 119(5): 1184-1193
- [42] He G, He G, Zhou R, et al. Enhancement of cisplatin-induced colon cancer cells apoptosis by shikonin, a natural inducer of ROS in vitro and in vivo [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 469(4): 1075-1082
- [43] Jin YD, Ren Y, Wu MW, et al. Effect of shikonin on multidrug resistance in HepG2: The role of SIRT1 [J]. Pharm Biol, 2015, 53(7): 1016-1021
- [44] Calonghi N, Pagnotta E, Parolin C, et al. A new EGFR inhibitor induces apoptosis in colon cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 354(2): 409-413
- [45] Assimopoulou AN, Papageorgiou VP. Preparation and release studies of alkannin-containing microcapsules [J]. J Microencapsul, 2004, 21(2): 161-173